

09/582442 PCT/JP98/06002
28.12.98

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年10月30日

REC'D 19 FEB 1999

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第311491号

WIPO PCT

出願人
Applicant(s):

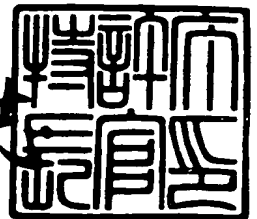
持田製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1999年 2月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山建志



出証番号 出証特平11-3002795

【書類名】 特許願

【整理番号】 MD0503

【提出日】 平成10年10月30日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明の名称】 環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地
持田製薬株式会社
内

【氏名】 西田 英光

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地
持田製薬株式会社
内

【氏名】 保坂 義隆

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地
持田製薬株式会社
内

【氏名】 向平 貴文

【特許出願人】

【識別番号】 000181147

【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100080159

【郵便番号】 101

【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号

早川トナ

カイビル 3 階

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217

【郵便番号】 101

【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町 2 丁目 1 2 番 5 号

早川ト

ナカイビル 3 階

【弁理士】

【氏名又は名称】 三和 晴子

【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006910

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715033

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

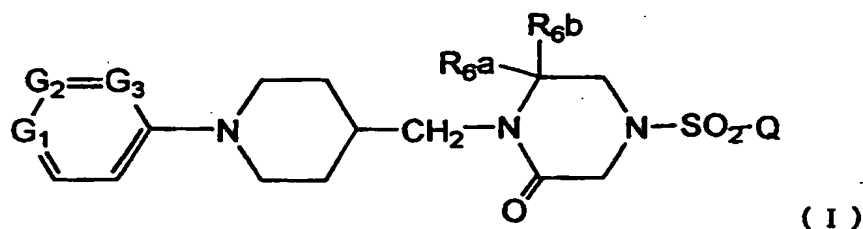
【発明の名称】 環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I) で示される化合物又はその塩。

【化1】



(式中、 G_1 , G_2 , G_3 は独立にCH又はNであるが少なくとも1つはNであり；

R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{10}$ または $\text{CONH}(\text{CH}_2)_r\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ で示される基でありまたは R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 p は0~4の整数、 q は0~2の整数、 r は1~4の整数であり、 R_{15} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；

或いは R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基であり；Qは任意のハロゲン原

子 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは任意のハロゲン原子 1～4 個の基で置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基である)。

【請求項 2】

G_1 が N であり、 G_2 および G_3 がともに CH であり、Q は任意のハロゲン原子 1～4 個の基で置換されていてもよいナフチル基もしくは同様に置換されていてもよいスチリル基である請求項 1 記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方は

1) カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4 位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-CONH(CH_2)_pS(O)_qR_{10}$ または $CONH(CH_2)_rNR_{11}R_{12}$ で示される基から選ばれる基 (式中 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基である) であり、p は 0～4 の整数、q は 0～2 の整数、r は 1～4 の整数であるか、又は、

3) R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{15} はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいは N-ヒドロキシイミノ基であり、

或いは、 R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基である、
請求項 2 記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

R_{6a} および R_{6b} の一方が水素原子、他方はカルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカ

ルボニル基であるか、またはR₁₅で置換された低級アルキル基であり、R₁₅はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基である請求項3記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アセトキシメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-カルボキシ-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アルドオキシミル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-モルホリノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジメチルアミノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシアミノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフ

タレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジンカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-モルホリノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジメチルアミノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アセタアミドメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メタンスルホニルアミドメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジンメチル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 4-(2-ナフチルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; 6-アセトキシメチル-4-(2-ナフチルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン; (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン或いは (S)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンから選ばれる化合物又はその塩。

【請求項 6】

請求項 1～5 記載のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の少なくとも 1 つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 7】

活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

抗凝固剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／又は治療剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、とりわけ活性化血液凝固第 X 因子（以下 F Xa と記す）阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、生活習慣の欧米化、人工の高齢化等に伴い虚血性心疾患をはじめ多くの心・血管病変、とくに心筋梗塞、脳血栓症、肺塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。かかる血栓症の治療および予防において、抗凝固療法は抗血小板療法や線溶療法とともに内科的治療法の一端をになっている。そして、血栓症の治療および予防には、長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須である。

【0003】

従来、凝固能亢進に基づく血栓症の予防・治療目的で、ワーファリンやヘパリン等の抗凝固剤が用いられてきたが、出血の危険性や他剤との相互作用等、多くの欠点が指摘されている。とりわけワーファリンは、唯一の経口抗凝固剤として世界中に汎用されているが、作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず効果発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が 36 時間と非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由から抗凝固能のコン

コントロールが難しく（ニューイングランドジャーナルオブメディスン（N. Eng. J. Med.）324（26）1865-1875、1991）、副作用である出血を防止するために頻繁なモニタリングが必要であり、さらに悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用も多いなど、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。一方、ヘパリンは、静脈内投与で使用される抗凝固剤として世界中に汎用されているが、直接トロンピンを阻害するため出血の危険性が高く、ワーファリンと同様に頻繁なモニタリングが必要であり、さらに作用機序に基づく特性から、アンチトロンピンIIIが低下している場合、十分な凝固阻害効果が期待されない等、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。それゆえ、ワーファリンやヘパリンで認められるような欠点の無い優れた抗凝固剤の登場が望まれていた。

【0004】

血液凝固カスケードは外因系あるいは内因系凝固カスケードが活性化することにより開始するタンパク質限定分解の連鎖反応であり、いったん活性化されるとこの反応は雪だるま式に増幅する。この血液凝固カスケードの最終段階はトロンピンによるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化であるため、近年抗トロンピン剤の開発も行なわれてきたが、直接トロンピンを阻害する薬物は出血傾向を来す危険のあることが知られている。更に、経口投与でのバイオアベイラビリティが低く、いまだかつて経口投与可能なトロンピン阻害剤として製品化がなされたものはない。

【0005】

FXaは凝固カスケードの上流に位置し、外因系および内因系凝固カスケードの合流点に位置するKey Enzymeであり、1分子のFXaが1分間に約100分子のトロンピンを産生することが知られている。このため、FXa阻害剤はトロンピン阻害剤よりも効率的に凝固カスケードを阻害できる可能性がある（トロンボシスリサーチ（Thrombosis Research）19巻、339-349頁、1980年；メビオ（Me bio）14巻、8号、1997年）。

【0006】

FXa阻害作用を示す化合物として、芳香族アミジン誘導体、とりわけアミジノナフチル誘導体を開示した公報として、特開平5-208946号公報やWO

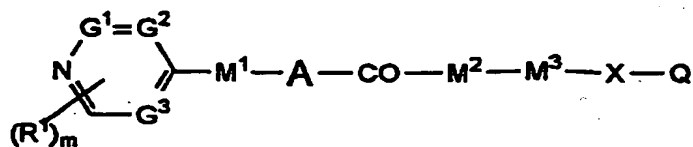
96/16940号公報があり、或いはアミノフェニル基を有する環状ウレア化合物を開示したWO97/38984号公報等がある。しかし、何れも開発中であり、いまだ上市されるには至っていない。また、バイオアベイラビリティーが低いうえ、トロンビン阻害作用とFXa阻害作用との乖離に改善の余地があることや、アミノ基にともなう血圧低下および呼吸不全等の副作用が生じないか懸念される。

【0007】

なお、特開平5-208946号公報の化合物について、FXa阻害作用によるインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての用途が開示されている。

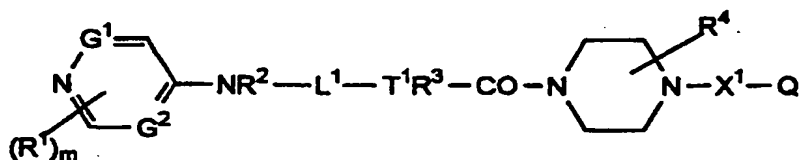
また、FXa阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許として、WO96/10022号公報に、

【化2】



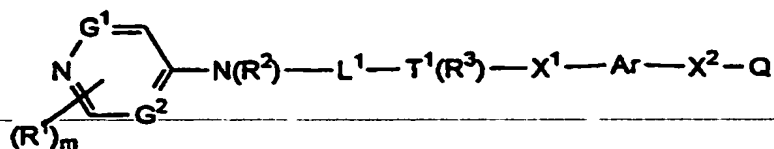
(式中の置換基の定義は省略) や、WO97/29104号公報に、

【化3】



(式中の置換記の定義は省略) があり、或いは、WO97/28129号公報に

【化 4】



(式中、中略、Ar はフェニレン、または 5 員もしくは 6 員の単環で窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 3 つまで含む芳香族複素環、以下略) がある。

【0008】

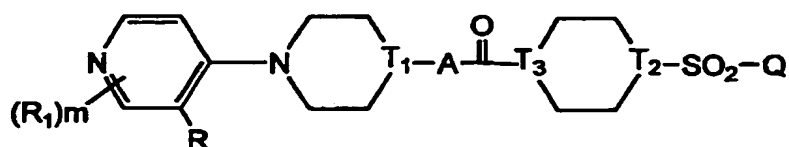
これらの特許に開示された化合物の一部は、オキシドスクワレンシクラーゼの阻害活性を有することも報告されている (WO 97/06802 号、WO 97/28128 号の各公報)。

しかし、これらの化合物は現時点では医薬品として上市されるには至っていない。更に上記 5 つの特許に関しては、非常に幅広い化合物がクレームされているが、ピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる 2 個の環をつなぐ架橋基にはカルボニル基の存在が必須であり、アルキレン基のみで架橋された誘導体もしくは 2 つの環が単結合により直接結合した誘導体は皆無である。

【0009】

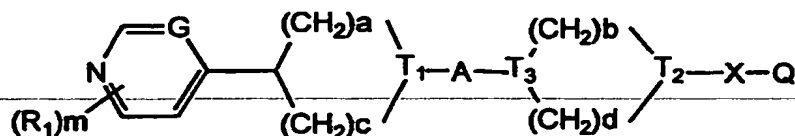
また、オキシドスクワレンシクラーゼの阻害剤については、以下の構造をもつ特許も公開されている。WO 98/35956 号公報には、

【化 5】



(式中の置換記の定義は省略) があり、WO 98/35959 号公報には、

【化 6】



(式中の置換記の定義は省略) がある。

前者は、他の先行技術同様、架橋基にカルボニル基の存在が必須である。後者は、主として 4-(4-ピリジル)ピペリジン-1-イル基等を基本骨格とするものであり、この構造的特徴において本発明化合物の基本構造と異なり、更に A は好ましくは C₁₋₄ アルキレンカルボニル、カルボニルであると説明されている。また、何れの明細書にも F X a 阻害活性に付いては示唆がない。

【0010】

また、血小板凝集阻害剤として 1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許も数多く出願されている。例えば WO 94/22834 号、WO 94/22835 号、WO 96/38416 号、EP 718287 号、WO 96/24581 号、WO 96/19223 号の各公報が挙げられる。しかしながらこれらの公報の化合物は、GPIIb/III a の阻害をターゲットとしているため、アミノ複素環とは反対側の分子末端の側鎖に脂肪族カルボキシル基或いは同アルコキシカルボニル基等を配した構造上の特徴を有している。これらの化合物について F X a の阻害活性は報告されていない。

【0011】

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法(適用部位、方法、目的)等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

抗凝固薬についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、FXa 阻害剤については、加えて、先述したワーファリンの経口投与時の副作用の問題点や、静注投与のみ可能なヘパリンに見られるトロンビン阻害に基づく出血の危険性の回避が求められているのである。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

かかる状況下において、抗凝固薬として、安全性が高く、有効性が優れかつ使いやすい薬剤が求められている。より具体的には、例えば、他剤との相互作用がなく、出血の危険性の低い等の理由で副作用が少なく、用量反応性にすぐれている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使い勝手の良い抗凝固薬が切望されている。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたFXa 阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、環状アミノ基を有する芳香族化合物において、ピペリジン環とピペラジン環との2個の環をメチレン基で相互に架橋した化合物で、ピペラジン環の窒素原子に式 $-SO_2-Q$ で示される基が置換した式(I)の化合物が極めて優れたFXa 阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物又はその塩に関する。

具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩である。

【0015】

本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするFXa阻害剤である。より詳しくは、特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。

【0016】

本発明の第4の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤である。

本発明の第5の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第6の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

【0017】

本発明の第7の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするFXa阻害が有効な疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第8の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。

本発明の第9の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。

【0018】

本発明の第10の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするDICの予防及び／または治療剤である。

本発明の第11の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容さ

れる塩を有効成分として含有することを特徴とするインフルエンザウイルス感染症の予防及び／または治療剤である。

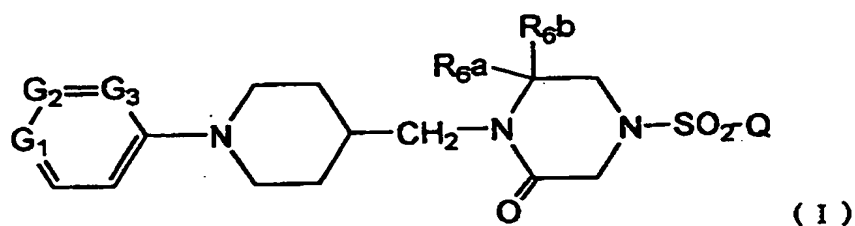
本発明の第12の態様は、式(I)で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする深部静脈血栓症の予防及び／または治療剤である。

【0019】

本発明化合物は、下記式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【0020】

【化7】



(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 は独立にCH又はNであるが少なくとも1つはNであり； R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-CONH(CH_2)_pS(O)_qR_{10}$ または $CONH(CH_2)_rNR_{11}R_{12}$ で示される基でありまたは R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 p は0~4の各整数、 q は0~2の各整数、 r は1~4の各整数であり、 R_{15} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキル

アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；或いは R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基であり；Qは任意のハロゲン原子1～4個の各基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基である）。

なお、本発明化合物はピペラジン環とピペリジン環との組み合わせからなる2つの環を有し、その2つの環の架橋基においてカルボニル基を介在していない点、或いは分子の末端においてカルボキシル基あるいはアルコキシカルボニル基等で置換されたアルキル側鎖を持たない点において明確に従来技術で説明した化合物とは異なる。

【0021】

また、本発明化合物においてピペラジン環もしくはピペリジン環の架橋において、メチレンで架橋したもの、とりわけピリジン-4-イル基が置換されているものは、その中間体（後述する式（III）の化合物）を安定に取得することが困難であったため、これまでに合成されたことがない。従って上述の先行技術には実に多くの化合物が開示もしくは想定されているにも関わらず、本発明化合物は、最終化合物として取得もしくは想定されていなかった。本発明者らは、反応に工夫を重ね鋭意研究した結果、本発明に示す反応方法により当該中間体を反応性中間体として捕捉し、収率良く最終化合物に導くことに成功した。なお、当該中間体は、本発明の最終化合物以外の有機化合物の合成にも応用が可能である。

【0022】

本発明の構造式中の基の定義において、

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは塩素原子もしくは臭素原子である。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし6個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基

、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられるが、なかでも炭素数1ないし3個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

【0023】

「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のものであり、メトキシ基、エトキシ基がとりわけ好ましい。

【0024】

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトシキカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝状のアルコールと、カルボキシ基とでエステル形成された基が挙げられる。好ましくは炭素数1ないし3個のいずれかのものが好ましく、メトシキカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

【0025】

「モノ-若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されたアミノ基を意味する

。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。

また、ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基等、炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、並びに、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等の炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基で非対称に置換されたジアルキルアミノ基が挙げられる。

【0026】

「環状アミノ基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、メチルピペリジニル等の炭素数2ないし6個のいずれかの分枝鎖を有していても良い環状シクロアルキルアミノ基の他、モルホリノ基、ピペラジニル基等の飽和環状アミノ基が挙げられる。

これらの環状アミノ基には、更に低級アルキル基、ヒドロキシル基で置換されているものも含まれる。好ましくは、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基が挙げられる。

【0027】

「低級アルカノイルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子が、低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基である。

【0028】

「アリール基」としては、特に断らない限り、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ピフェニリル基、アントリル基等の炭素数6～14個のいずれかの単環も

しくは縮合環の炭化水素環アリール基であり、好ましくはフェニル基、ナフチル基、P-ビフェニリル基である。

「アリール低級アルケニレン基」としては、上記のアリール基に低級アルケニレン基例えばビニレン基、プロペニレン基、イソプロペニレン基等の基を結合させたものであり、好ましくはスチリル基が挙げられる。

【0029】

「モノもしくはジ-低級アルキル置換されていてよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0030】

「低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基」とは、上記説明中の「モノもしくはジ-低級アルキル置換カルバモイル基」のアルキル基において、先の「低級アルコキシカルボニル基」が置換された基であり、例えば、メトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルエチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0031】

「低級アシルオキシ基」とは、先の「低級アルキルカルボニル基」で置換された水酸基を示し、例えば、アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0032】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、先の「低級アルキル基」を有するスルホニルアミノ基であり、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基等がある。

【0033】

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

式(I)の $G_1 \sim G_3$ において、好ましくは、 G_1 がNで、 G_2 , G_3 がCH;
 G_2 がNで、 G_1 , G_3 がCH;
 G_3 がNで、 G_1 , G_2 がCH;
 G_1 , G_2

がNで、 G_3 がCH； G_1 ， G_3 がNで、 G_2 がCHのものであり、さらに好ましくは、 G_1 がNであり、 G_2 ， G_3 がCHである。

【0034】

R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $\text{CONH}(\text{CH}_2)_p \text{S}(\text{O})_q \text{R}_{10}$ または $\text{CONH}(\text{CH}_2)_r \text{NR}_{11} \text{R}_{12}$ で示される基でありまたは R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{10} ， R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 p は0～4の各整数、 q は0～2の各整数、 r は1～4の各整数であり、 R_{15} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；或いは R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基であり；

さらに好ましくは、

R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、メトシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、または R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{15} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基（アルドキシム基）であり；或いは R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基である；

【0035】

Qにおいてアリール基としては、炭素数6～14個のいずれかの単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であるが、フェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基が好ましく、特に2-ナフチル基が好ましい。Qにおいて置換されていてもよいアリールアルケニル基としては置換されていてもよいスチリル基が好ましい。更に好ましくは、6-ハロゲン置換-2-ナフチル基、p-ハロゲン置換スチリル基が好ましい。

【0036】

これらが置換されうるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、硫黄原子が挙げられるが、塩素原子もしくは臭素原子が好ましく、置換の数は1から2が好ましく、とりわけ1が好ましい。

【0037】

本発明化合物は式(I)の化合物又はその塩であるが、好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は以下の通りである。

(1) 式(I)において少なくとも G_1 がNであるものが好ましい。

さらに好ましくは、 G_2 、 G_3 の組み合わせにおいて、 G_2 、 G_3 がCHであるか、 G_3 がN、 G_2 がCHであり、

R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方はカルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH₂)_pS(O)_qR₁₀またはCONH(CH₂)_rNR₁₁R₁₂で示される基でありまたはR₁₅で置換されていてもよい低級アルキル基であり；R₁₀、R₁₁およびR₁₂は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、R₁₅はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-置換低級アル

キルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；或いは R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基であり、

Qはフェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基もしくはスチリル基であり、これらは、任意のハロゲン原子1ないし4個のいずれかで置換されていても良い。

【0038】

とりわけ好ましくは、 G_1 がN、 G_2 、 G_3 がCHであり、 R_{6a} および R_{6b} の一方は水素原子、他方は

1) カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_qR_{10}$ または $\text{CONH}(\text{CH}_2)_r\text{NR}_{11}R_{12}$ で示される基から選ばれる基（式中 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基、 p は0~4の各整数、 q は0~2の各整数、 r は1~4の各整数である）であるか、又は、

3) R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり； R_{15} はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基（アルドキシム基）であり、

或いは、 R_{6a} および R_{6b} は同時に低級アルキル基である、

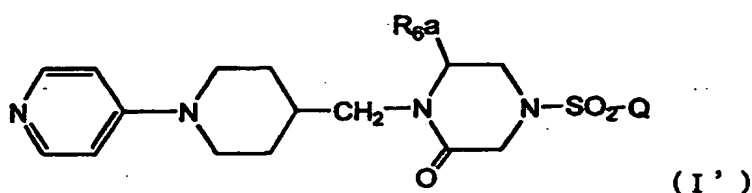
Qが、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素

原子で1, 2もしくは3個置換されているものであり、特にQが6-ハロゲノ-2-ナフチル基、p-ハロゲノスチリル基を有する化合物もしくはその塩である。

—[0039]—

特に好ましくは、式(I')

【化8】



(式中 R_{6a} およびQは、式(I)の R_{6a} の置換基およびQの定義を表わすが、より好ましくは、 R_{6a} がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、或いは R_{15} で置換されていてもよい低級アルキル基であり；ここで R_{15} は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基(アルドキシム基)であり、Qが、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素原子で1, 2もしくは3個置換されているものであり、より好ましくは、Qが6-ハロゲノ-2-ナフチル基、p-ハロゲノスチリル基である)の化合物もしくはその塩である。

【0040】

更に、好ましい例として本発明化合物の実施例化合物およびその塩が列挙される。具体的には、

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-

オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-ヒドロキシメ
 チル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-
 2-オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-メトキシ
 メチル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン
 -2-オン；6-アセトキシメチル-4-（6-クロロナフタレン-2-イルス
 ルホニル）-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラ
 ジン-2-オン；4-〔（E）-4-クロロスチリルスルホニル〕-6-エトキ
 シカルボニル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペ
 ラジン-2-オン；6-カルボキシ-4-〔（E）-4-クロロスチリルスルホ
 ニル〕-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン
 -2-オン；6-アミノカルボニル-4-（6-クロロナフタレン-2-イルス
 ルホニル）-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラ
 ジン-2-オン；6-アルドオキシミル-4-（6-クロロナフタレン-2-イ
 ルスルホニル）-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピ
 ペラジン-2-オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6
 -モルホリノカルボニル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメ
 チル] ピペラジン-2-オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニ
 ル）-6-ジメチルアミノカルボニル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン
 -4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；4-（6-クロロナフタレン-2-
 イルスルホニル）-6-メトキシアミノカルボニル-1-[1-（4-ピリジル
 ）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；4-（6-クロロナフ
 タレン-2-イルスルホニル）-6-（4-ヒドロキシピペリジンカルボニル）
 -1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-
 オン；6-アミノメチル-4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）
 -1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-
 オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-モルホリノメ
 チル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-
 2-オン；4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-ジメチル
 アミノメチル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] ピペ

ラジン-2-オン；6-アセタアミドメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メタンスルホニルアミドメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジンメチル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；4-(2-ナフチルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；6-アセトキシメチル-4-(2-ナフチルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン或いは(S)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンおよび各々の化合物のメタンスルホン酸塩が挙げられる。

【0041】

また、本発明化合物は R_{6a} および R_{6b} の置換基によってはそれらが結合する炭素原子が不斉炭素を形成する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

【0042】

本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ

化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0043】

更に本発明は、化合物(I)の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

【0044】

以下、詳細に製造方法を説明する。

式(I)で表される本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下の製造法1、製造法2、および説明中の式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)で表される化合物さらに式中における R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、Qの定義は前期式(I)におけるものと同一であり、本発明化合物である式(I)で代表される化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式(II)、式(XI)で表される化合物またはそれらの塩から製造法1により製造することができる。

【0045】

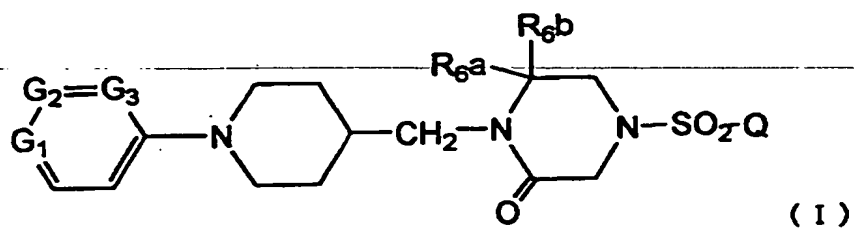
以下、詳細に製造方法を説明する。

<製造法1>

以下に式(I)の製造法を示す。

式 (I)

【化 9】



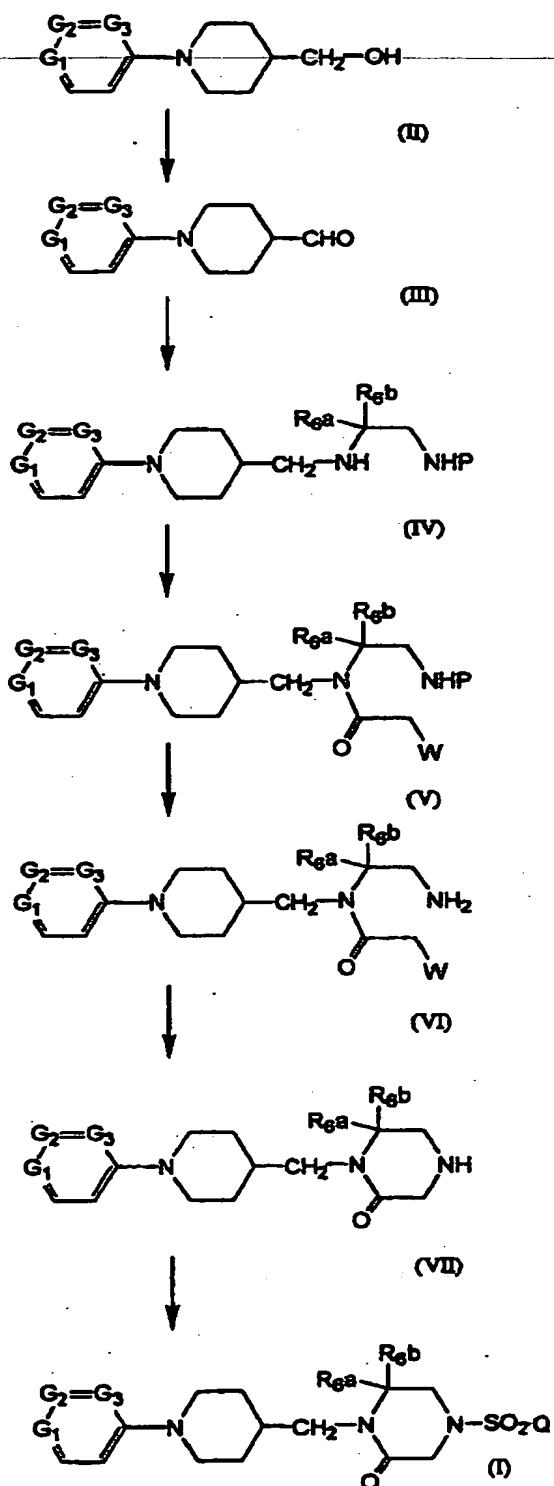
(I)

(式中における R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 Q 、の定義は前記と同一である。
。) で表される化合物は、以下の方法により製造される。製造法 1 に示すように

【0046】

【化 10】

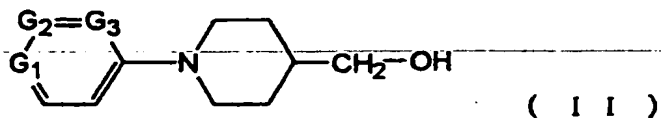
製造法1



【0047】

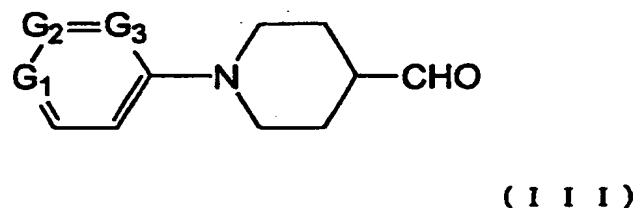
市販品より容易に合成可能な式 (I I)

【化 1 1】



(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 は前記と同一の定義を表す) の化合物もしくはその塩の酸化反応を行い、

【化 1 2】



(式中、 G_1 、 G_2 、 G_3 は前記と同一の定義を表す。)

で表されるアルデヒド化合物を得ることができる。以下に、より詳細に製造方法を説明するがこの方法に何ら限定されるものではない。式 (I I) の化合物を S w e r n 酸化 (ジメチルスルホキシド (DMSO) / しゅう酸クロリド)、テトラプロピルアンモニウムパールテネート (TPAP) / N-メチルモルホリン-N-オキシド酸化、C o r e y - K i m 酸化 (N-クロロスクシンイミド (NCS) - ジメチルスルフィド (DMS) 錯体)、ピリジニウムジクロメート (PDC) 酸化、ピリジニウムクロロクロメート (PCC) 酸化、J o n e s 酸化 ($N a_2 C r_2 O_7$ / $C r (V I)$ / 硫酸) 等の酸化反応、好ましくは DMSO / しゅう酸クロリドを用い、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、 $-78^{\circ}C$ から $-60^{\circ}C$ で、好ましくは $-78^{\circ}C$ から $-65^{\circ}C$ で反応が十分進行する時間、具体的には 15 分から 1 時間で S w e r n 酸化を行い、式 (I I I) へと導く。

次に、式 (V I I I)

【0048】

【化 13】

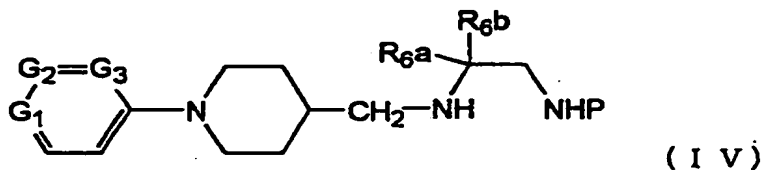


(式中、 $R_{6a} \sim R_{6b}$ は前記と同一の定義を表し、Pはt-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを代表とするカルバメート類、ホルミル、アセチル、ベンゾイルを代表とするアシル類、もしくはベンジル、アリル、トリチル、メトキシメチルを代表とするアルキル類等のアミンの保護基を表す)の化合物とクロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸存在下に、アルゴン雰囲気下、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド等の還元剤を用い、 -78°C から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で還元的アミノ化反応を行い、

【0049】

式 (IV)

【化 14】



へと導いた。次に式 (IX)

【化 15】

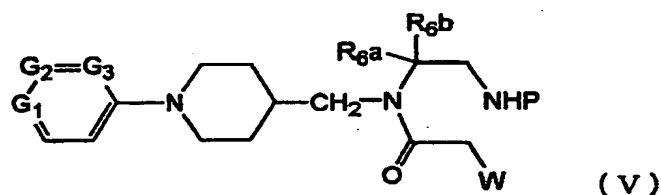


(式中、Wはハロゲン原子を表す)で表される反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カ

リウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N，N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン（THF）に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式（V）

【0050】

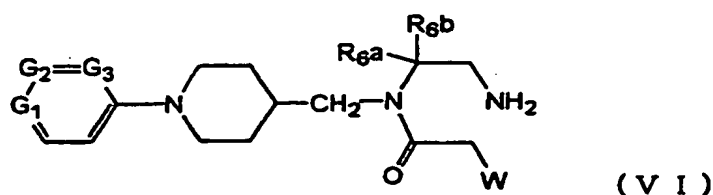
【化16】



（式中、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、P、Wは前記と同一の定義を表す）へと導く。次いで、アニソールの存在下あるいは非存在下、好ましくは存在下に、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸を用い、アルゴン雰囲気下に、氷冷下から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で脱保護反応を行い、式（VI）（式中、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、P、Wは前記と同一の定義を表す）またはその塩へと導く。

【0051】

【化17】

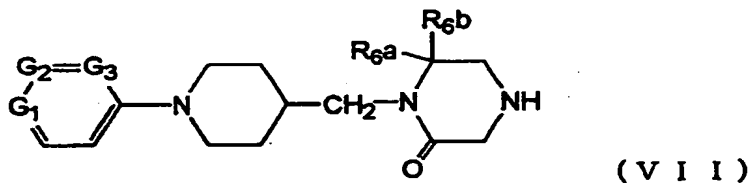


【0052】

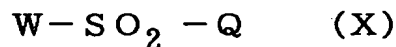
次に、式 (VI) の反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくはDMFを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式 (VII)、

【0053】

【化18】



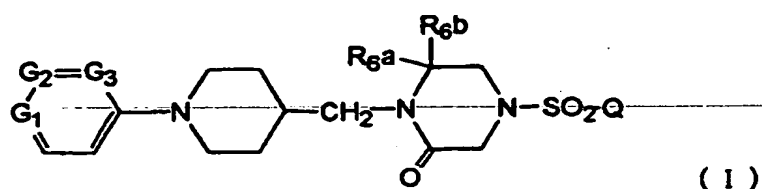
(式中、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 は前記と同一の定義を表す) またはその塩へと導く。次に、式 (X)



(式中、Wはハロゲン原子、Qは前記と同一の定義を表す) で表される反応性ハロゲン誘導体と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式 (I)

【0054】

【化 19】



(式中、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 Q は前記と同一の定義を表す) またはその塩を製造することができる。

【0055】

以上、製造法1の合成化合物中に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年の総説に記載の方法により行うことができる。

【0056】

次に、本発明の治療、予防剤および医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

本発明の化合物は強力なFXa阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力なFXa阻害剤である。より詳しくは、他の酵素を阻害しない特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。本発明の化合物は、数多くあるセリンプロテアーゼの中で特異的にFXa活性を強力に阻害する。即ち、トリプシンやキモトリプシンはまったく阻害しないばかりか、同じ血液凝固系のセリンプロテアーゼであるトロンビンをも全く阻害しない。このことは、前記のトロンビン阻害剤が有する出血傾向等の問題を克服している。さらに、本発明の化合物は経口

投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。そして経口投与剤としての利用価値も高い。

【0057】

本発明の化合物を含有する組成物は、FXa阻害剤が有効な疾患の予防及び／または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、抗凝固剤であり、抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

【0058】

即ち、これらの剤は、血栓または塞栓によって引き起こされる疾患の予防及び／または治療に有効であり、具体的な疾患名としては、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓及び肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。またとりわけ、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓、好ましくは脳塞栓症発症の予防に、一過性脳虚血発作とくに再発予防剤に、深部静脈血栓症にあるいはDICの予防・治療に使用される。

【0059】

これらの疾患のうち、本発明の剤は、医薬として用いる場合、特に予防的投与が推奨され特に重要である。本剤は直接の血栓溶解剤ではないし、直接の血小板凝集抑制剤でもない。すなわち、血栓傾向の患者あるいは、血栓・塞栓症の危険因子（リスクファクター）を有する患者に対して、血栓・塞栓の予防的投与が好ましい。特に、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症の患者はその病変部・移植部で血栓ができ易く、それが引き金となり脳梗塞を屢々誘発し、致死的な発作となることも少なくない。このような患者の誘発される血栓・塞栓、特に好ましくは脳塞栓症発症の予防に極めて有用な薬剤となりうる。

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、出血等の副作用が少なく、頻繁なモニタリングの必要もなく、長期間安心して使えるものである。

【0060】

さらに換言すれば、本発明の剤は、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。そして、深部静脈血栓症或いはDICの予防及び／または治療剤である。

また、本発明化合物の中には R_{6a} 或いは R_{6b} の置換基により薬物の吸収、分泌の過程を通じて容易に代謝を受けるものがある。そしてこれらの代謝物には本発明の化合物式(I)に含まれるものも存在し、かつ強力なFXa阻害活性を有するので、薬理的／薬物動態学的にきわめて興味深い知見を与える。

【0061】

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、或いは実験室における試薬としても使用し得る。

更に、本発明化合物のFXa阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても可能である。

【0062】

次に、本発明化合物の優れたFXa阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

1) 酵素阻害作用の測定

a) ヒトFXa阻害作用の測定

*in vitro*におけるFXa阻害活性はケトナーら(ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー、265巻、18289~18297頁、1990年)の方法に準じて測定される。すなわち、ヒトFXa(エンザイムリサーチ社(Enzyme Research Laboratories, Inc.)製、0.019 U/ml)をジメチルスル

ホオキシド (DMSO) にて種々の濃度に希釈した検体および合成基質 S-2222 (Chromogenix AB、0.4 mM) と混合し Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.5) で 37℃ にてインキュベートする。検体の FXa 阻害活性は 405 nm の吸光度を連続的に観察し、初速度を検体非存在下における初速度と比較することにより算出される。なお、検体の FXa 阻害活性は通常 IC₅₀ 値として表記される。

【0063】

本発明化合物は、上記の方法により FXa 阻害活性を測定すると、IC₅₀ 値で 1 nM ~ 1 μM の強度を示す。具体例を表 1 に示した。なお、当該測定系においては、比較対象 1 - ((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン (WO 96/10022 号公報の実施例中 39 の 2 b の化合物) は 0.15 μM の IC₅₀ 値を示した。

【0064】

表 1

実施例化合物番号	IC ₅₀ (μM)
実施例 1	0.019
実施例 2	0.0074
実施例 8	0.017
実施例 9	0.013
実施例 14	0.012
実施例 16	0.0085
実施例 17	0.0070
実施例 22	0.016
実施例 23	0.070
比較対象	0.15

本発明実施例の化合物は、比較対照化合物と同等もしくはそれ以上の強力な阻害活性を有するものである。

【0065】

2) 抗凝固活性の測定 (in vitro)

トロンボプラスチン時間 (PT) を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とラット血漿を混合し、37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン試薬を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なPT時間の延長作用を認める。本発明化合物の効果を表2に示す。

【0066】

表 2

実施例化合物	PT 2倍延長濃度 (μ M)
実施例 1	2.8
実施例 2	2.7

【0067】

3) 抗凝固活性の特性 (ex vivo)

a) ラットを用いた ex vivoでの凝固時間測定試験 (静脈内投与)

12時間以上絶食した雄性ウイスターラット (200g~300g、SLC社) に対し、生理食塩水 (または10%DMSO溶液) にて溶解した薬剤 3~30 mg/kg を大腿静脈より単回投与し、経時的に採血 (3.8%クエン酸ナトリウム 1/10 容) し、3000rpm 10分の遠心分離により血漿を分離した。この血漿を用いて以下の方法に従いPTの測定をおこなう。

【0068】

上記血漿 50 μ l を 37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラス

チン溶液 100 μ l を添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。本試験により、本発明化合物は静脈内投与において酵素阻害に応じた良好な PT の延長作用を認める。

【0069】

b) ラットを用いた *ex vivo* の凝固時間測定法（経口投与）

上記 a) の試験で大腿静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口投与し、経時的に 3.8% クエン酸ナトリウム 1/10 容にて一定容採血し、上記 a) の試験と同様に PT を測定する。

本試験の結果においても、本発明化合物は 10~100 mg/kg の経口投与においても凝固時間の延長作用が認められる。

【0070】

なお、以上のラットの *ex vivo* の試験において、安全性面での異常は観察されなかった。

本発明の医薬組成物は、少なくとも 1 つ以上の一般式 (I)（式の定義は前記に同じ）で示される化合物又はその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式 (I) の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

【0071】

以上のように本発明の化合物は強力な FXa 活性阻害作用を示し、トリプシン、キモトリプシン、トロンビンの阻害活性をもたず、その特異性は高い。さらに、本発明の化合物はラットに 0.3~3 mg/kg の範囲で経口投与、もしくは 0.1~1 mg/kg の範囲の静脈内投与することにより抗血栓作用を示す。一方、本発明の化合物はラットに 3 mg/kg の用量で経口投与、もしくは 1 mg/kg の用量で静脈内投与しても出血時間の延長は認められない。したがって、本発明の化合物は公知の抗凝固剤であるヘパリンやワーファリンとは異なり出血傾向を示す恐れがなく抗凝固作用を発揮する。さらに、本発明化合物は経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

【0072】

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知の血液溶解剤（例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）ならびにそれらの誘導体（改変体あるいはいわゆる第三世代といわれるものも含む）、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ）、あるいは公知の抗凝固剤（例えばワーファリン、ヘパリン、トロンボモジュリン等）、公知の血小板凝集抑制剤（例えばアスピリン、トロンボキサンアンタゴニスト、トロンボキサン合成阻害剤、GPIIb/IIIa阻害剤）、公知の高脂血症治療剤（例えばクロフィブラート系薬物、HMG-CoA阻害剤、EPA-E）或いは公知の抗高血圧剤（例えばニフェジピンやジルチアゼム等）などが挙げられる。ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

【0073】

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的又は非経口的に投与される。

【0074】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～300mg、非経口で0.01～300mg、好ましくは0.1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0075】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール）を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施しても良い。

【0076】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80TM等がある。こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界

面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL，STM；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 α -、 β -或いは γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフNo. 1，生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82（1988）或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル157-159（1983）などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

【0077】

製剤の実施例

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、式（I）の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

（a）カプセル剤（50mg）

化合物M	100g
ラクトース	398.5g
ステアリン酸マグネシウム	1.5g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250mgずつ封入した。

【0078】

（b）錠剤（1mg）

化合物M	1.0g
------	------

乳糖	92.2 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0 g
コーンスターチペースト (5%W/Vペースト)	0.8 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mgの錠剤とした。

【0079】

(c) 錠剤 (10 mg)

化合物M	10 g
乳糖	160 g
クロスカルメロースナトリウム	4.0 g
コーンスターチ	20.7 g
ポリビニルピロリドン	2.3 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して200 mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

【0080】

(d) 錠剤 (100 mg)

化合物M	100 g
乳糖	181.5 g
クロスカルメロースナトリウム	12 g
コーンスターチ (5%W/Vペースト)	3.5 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により300 mgの錠剤に打錠した。

【0081】

(e) 注射剤 (0.1 mg/ml)

化合物M	0.1%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	2.3%W/V
クエン酸	0.4%
マクロゴール400	3.5%

注射用蒸留水

適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1ml ずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0082】

(f) 注射剤	(1.0mg/ml)
化合物M	1.0%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	3.6%W/V
1M水酸化ナトリウム水溶液	15% W/V
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1ml ずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【0083】

【実施例】

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) はジェオル JNM-EX270 (JEOL JNM-EX270) FT-NMR (日本電子 (株) 製) またはジェオル JNM-LA300 (JEOL JNM-LA300) FT-NMR (データに*を表示、日本電子 (株) 製) を、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) はジェオル JMS-GCMATE (JEOL JMS-GCMATE) (日本電子 (株) 製) を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、津島 LC-10A ((株) 津島製作所製) を、それぞれ用いて測定した。

【0084】

(実施例1) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

<工程1> 4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン] カルバルデヒドの合成
オキザリルクロリド (0.43ml) の無水塩化メチレン (20ml) 溶液を窒素雰囲気下-78℃に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (0.78ml)

1) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液を 1 時間で滴下した。次いで、文献 (EP0359389A) 記載の方法により用意された 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (0.72 g) の無水塩化メチレン (11 ml) および無水ジメチルスルホキシド (11 ml) の溶液を 1 時間で滴下した。-65~-60℃で 1 時間攪拌後、-78℃まで冷却し、トリエチルアミン (2.0 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を、水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製する事なしに次の反応に用いることが望ましい。但し、分析することは十分に可能である。上記処理をすばやく行い、濃縮残渣を CDCl_3 に溶解し、NMR を測定すると明らかにアルデヒドのプロトンが確認できる。しかし、経時的にこのシグナルは消失していく。

EIMS: 190 (M^+)

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

[0085]

<工程 2> 4-[N-[2-(α -ブトキシカルボニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程 1 で得られた化合物の無水塩化メチレン (16 ml) 溶液に、文献 (WO95/11228) 記載の方法により用意された β -(α -ブトキシカルボニルアミノ)アラニンエチルエステル (0.70 g)、次いで酢酸 (0.37 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温にて 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.6 g) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応液に水を加え、1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を、水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒;

塩化メチレン：メタノール=95：5)で精製し、表題化合物(0.36g)を得た。

NMRスペクトル(*CDCl₃) δ ppm: 8.18 (2H, d, J=8Hz)、~~6.69 (2H, d, J=8Hz)、4.95~4.86 (1H, brs)~~、4.25~4.15 (2H, m)、4.06~3.96 (2H, m)、3.50~3.38 (1H, m)、3.35~3.18 (2H, m)、3.11~2.98 (2H, m)、2.60 (1H, dd, J=7, 12Hz)、2.43~2.34 (1H, m)、2.04 (6H, s)、2.03~1.66 (3H, m)、1.44 (9H, s)、1.30 (3H, t, J=7Hz)、1.30~1.16 (2H, m)

【0086】

<工程3>4-[N-プロモアセチル-N-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程2で得られた化合物(0.34g)の無水塩化メチレン(2ml)溶液を氷冷し、トリエチルアミン(94μl)、次いで、プロモアセチルクロリド(56μl)の無水塩化メチレン(2ml)溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を、水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=99：1~95：5)で精製し、表題化合物(0.23g)を得た。

NMRスペクトル(*CDCl₃) δ ppm: 8.22 (2H, d, J=8Hz)、6.72 (2H, d, J=8Hz)、5.20~5.00 (1H, m)、4.26~4.16 (2H, m)、4.15~3.95 (3H, m)、3.89~3.73 (3H, m)、3.55~3.23 (3H, m)、3.18~2.94 (2H, m)、2.20~1.92 (3H, m)、2.04 (6H, s)、1.44 (9H, s)、1.33~1.20 (5H, m)

【0087】

<工程4>4-[N-[2-アミノ-1-(エトキシカルボニル)エチル]-

N-ブロモアセチルアミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジン塩酸塩の合成

工程3で得られた化合物(0.21g)に、3N塩化水素-酢酸エチル(20ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、デカントにより上清を除いた。再度、エーテルを加え、デカントにより上清を除き、表題化合物(0.17g)を得た。

NMRスペクトル(DMSO- d_6) δ ppm: 13.68~13.47 (1H, brs)、8.58~8.32 (3H, brs)、8.28~8.15 (2H, m)、7.35~7.15 (2H, m)、4.59~4.42 (3H, m)、4.42~4.24 (2H, m)、4.18~4.00 (2H, m)、3.52~3.37 (2H, m)、3.37~3.23 (2H, m)、3.23~3.02 (2H, m)、2.17~1.94 (2H, m)、1.92~1.78 (1H, m)、1.38~1.13 (5H, m)

【0088】

<工程5> 6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程4で得られた化合物(0.16g)の無水ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を氷冷し、トリエチルアミン(0.41ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、粗製の表題化合物を得た。この化合物は精製すること無く次の反応に用いた。ここで得られた粗製の表題化合物の半量をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=1:1)で精製し、NMRスペクトルデータを測定した。

NMRスペクトル(*CDCl₃) δ ppm: 8.13 (2H, d, J=7Hz)、6.97 (2H, d, J=7Hz)、4.27 (2H, q, J=7Hz)、4.23~4.17 (3H, m)、3.94 (1H, dd, J=8, 14Hz)、3.57 (2H, s)、3.43~3.11 (4H, m)、2.66 (1H, dd, J=7, 14Hz)、2.20~2.03 (1H, m)、1.98~1.81 (2H, m)、1.44~1.24 (2H, m)、1.32 (3H, t, J=7Hz)

【0089】

<工程6> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程5で得られた粗製の化合物の半量を無水塩化メチレン(5 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.1 ml)、次いで、6-クロロナフタレン-2-イルスルホニルクロリド(39.1 mg)を加え、室温にて、1日攪拌した。反応液に、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を、水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=99:1~90:10)で精製し、表題化合物(48 mg)を得た。

HRMS: $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$ (M^+): 計算値 570.1703 実測値 570.1681

【0090】

(実施例2) 6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程6>で得られた化合物(18 mg)のメタノール(0.5 ml)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(63 μ l)を加え、40℃にて、30分間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、残渣を水に溶解し、0.1N塩酸で弱酸性とした。デカントにより上清を除き、残渣をメタノールに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物(9 mg)を得た。

【0091】

(実施例3) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程6>で得られた化合物(0.15 g)をメタノール(10 ml)に溶解し、氷冷下リチウムボロハイドライド(0.20 g)を30分毎に3回加えた。氷冷下10%塩化水素-メタノール液を加え、酸性とした後濃縮乾固し

た。残渣に水を加え、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔富士シリシア(株)製NHシリカゲル〕(溶出溶媒; 酢酸エチル)で精製し、表題化合物(60mg)を得た。

【0092】

(実施例4) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例3で得られた化合物(43mg)を塩化メチレン(1ml)に懸濁し、氷冷下攪拌しながら50%水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)を加えた。次にベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(3mg)、ジメチル硫酸(9 μ l)を加えて、氷冷下2時間攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=90:10)で精製し、表題化合物(16mg)を得た。

【0093】

(実施例5) 6-アセトキシメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例3で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化合物を得た。

【0094】

(実施例6) 4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程6>の合成法に従って、実施例1<工程5>で得られた化合物を原料とし、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリドと反応し、表題化

合物を得た。

【0095】

(実施例7) 6-カルボキシ-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例6で得られた化合物を用い、実施例2の合成法に従って、表題化合物を得た。

【0096】

(実施例8) 6-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程6>で得られた化合物(0.20g)の2Nアンモニア-メタノール(5ml)溶液に、アンモニアガスを吹き込み、封管中80~90℃で8時間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=90:10)で精製し、表題化合物(0.14g)を得た。

【0097】

(実施例9) 6-アルドオキシミル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

<工程1>4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ホルミル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

オキザリルクロリド(33μl)の無水塩化メチレン(1ml)溶液を窒素雰囲気下-78℃に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド(60μl)の無水塩化メチレン(1ml)溶液を滴下した。次いで、実施例3で得られた化合物(10mg)の無水塩化メチレン(1ml)溶液を滴下した。-65~-60℃で2時間攪拌後、-78℃まで冷却し、トリエチルアミン(0.16ml)を加えた。室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水で洗浄

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物を得た。
この化合物は精製すること無く次の反応に用いた。

<工程 2> 6-アルドオキシミル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程 1 で得られた化合物をエタノール (1 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.5 mg)、酢酸ナトリウム (3 mg) を加えた。酢酸を加え、pH を約 4 に調節し、室温にて 1 日攪拌した。反応液に、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [富士シリシア (株) 製 NH シリカゲル] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 97:3) で精製し、表題化合物 (1.9 mg) を得た。

【0098】

(実施例 10) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ホルホリノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 1 <工程 6> で得られた化合物 (0.20 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (15 mg) の水 (1 ml) 溶液を加え、15 分間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣に塩化チオニル (1 ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え、室温にて、40 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に無水塩化メチレン (5 ml) を加え、氷冷下ホルホリン (1.5 ml) を滴下した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [富士シリシア (株) 製 NH シリカゲル] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99:1) で精製し、表題化合物 (0.13 g) を得た。

【0099】

(実施例 11) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジ

メチルアミノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン

ジメチルアミン塩酸塩を用い、実施例 10 の合成法に従って、表題化合物を得た。

【0100】

(実施例 12) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシアミノカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 2 で得られた化合物 (10 mg) に塩化チオニル (0.5 ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え、室温にて、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に無水塩化メチレン (1 ml) を加え、氷冷下、メトキシアミン塩酸塩 (30 mg) およびトリエチルアミン (50 μ l) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=90:10) で精製し、表題化合物 (2.4 mg) を得た。

【0101】

(実施例 13) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジンカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

ヒドロキシメチルピペリジンを用い、実施例 10 の合成法に従って、表題化合物を得た。

【0102】

(実施例 14) 6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

<工程 1> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-フタルイミノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

トリフェニルホスフィン (0.99 g) およびフタルイミド (0.56 g) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下 DEAD (40% トルエン溶液) (1.71 ml) を加えた。同温で 10 分攪拌後、実施例 3 で得られた化合物 (0.50 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90:10) で精製し、表題化合物 (0.61 g) を得た。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm: 8.42 (1H, s)、8.24~8.19 (2H, m)、7.97~7.87 (6H, m)、7.83~7.75 (2H, m)、7.63~7.57 (1H, m)、6.62~6.56 (2H, m)、4.33~4.20 (1H, m)、4.11 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$)、4.04~3.93 (2H, m)、3.87~3.68 (4H, m)、3.43 (1H, d, $J=17\text{ Hz}$)、2.96~2.68 (4H, m)、2.08~1.87 (1H, m)、1.73~1.57 (2H, m)、1.42~1.17 (2H, m)

<工程 2> 6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

工程 1 で得られた化合物 (0.61 g) をエタノール (15 ml) に懸濁し、室温にてヒドラジン 1 水和物 ($54\ \mu\text{l}$) を加え室温で 20 時間攪拌した。さらに懸濁液を 4 時間還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90:10) で精製し、表題化合物 (0.36 g) を得た。

【0103】

(実施例 15) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-モルホリノメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

<工程 1> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-

メチルベンゼンスルホニル) オキシメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 3 で得られた化合物 (50 mg) を塩化メチレン (1 ml) に懸濁し、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン (0.3 ml)、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (20 mg) を順に加え、室温で 1 日攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製し、表題化合物 (52 mg) を得た。

NMR スペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 8.34 (1H, s)、8.25~8.20 (2H, m)、7.98~7.92 (3H, m)、7.83 (2H, d, J=9 Hz)、7.76 (1H, dd, J=2, 9 Hz)、7.65~7.60 (1H, m)、7.41 (2H, d, J=9 Hz)、6.62~6.57 (2H, m)、4.23~4.05 (4H, m)、3.90~3.67 (4H, m)、3.31 (1H, d, J=17 Hz)、2.80~2.62 (4H, m)、2.48 (3H, s)、1.98~1.84 (1H, m)、1.76~1.45 (2H, m)、1.36~1.16 (2H, m)

<工程 2> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-モルホリノメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

工程 1 で得られた化合物 (100 mg) を無水ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、炭酸カリウム (100 mg)、モルホリン (128 μl) を順に加え、80℃で 4 時間攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製し、表題化合物 (36 mg) を得た。

【0104】

(実施例 16) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ジ

メチルアミノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]
ピペラジン-2-オンの合成

実施例 14 <工程 2> で得られた化合物 (31.3 mg) とパラホルムアルデ
ヒド (4.9 mg) を無水塩化メチレン (1 ml) に懸濁し、室温にて酢酸 (1
3.6 μ l) 及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (50.2 mg)
を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液に、氷冷下飽和重曹水を加え、塩化
メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶
媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メ
チレン: メタノール = 90:10) で精製し、表題化合物 (11.6 mg) を得
た。

【0105】

(実施例 17) 6-アセタアミドメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-
イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]
ピペラジン-2-オンの合成

実施例 14 で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化
合物を得た。

【0106】

(実施例 18) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メ
タンスルホニルアミドメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イ
ルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 14 で得られた化合物を原料とし常法に従いメタンスルホニル化を行い
、表題化合物を得た。

【0107】

(実施例 19) 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(
4-ヒドロキシピペリジンメチル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-
4-イルメチル]ピペラジン-2-オン

<工程 1> 4-(*t*-ブチルジメチルシロキシ)ピペリジンの合成

4-ヒドロキシピペリジン (2.0 g) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液
に、氷冷下攪拌しながらピリジン (1.9 ml)、*t*-ブチルジメチルシリルト

リフルオロメタンスルホナート (5.0 ml) を順に加え、3時間攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製し、表題化合物 (3.8 g) を得た。

NMRスペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 4.13~4.05 (1H, m)、3.44~3.20 (4H, m)、2.10~1.96 (2H, m)、1.82~1.70 (2H, m)、0.89 (9H, s)、0.07 (6H, s)

<工程2> 6-[4-(t-ブチルジメチルシロキシ)ピペリジンメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例15<工程1>で得られた化合物 (0.30 g) を無水ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.60 g)、実施例19<工程1>で得られた化合物 (0.47 g) を順に加え、80℃で2.5時間攪拌した。さらに炭酸カリウム (0.60 g)、実施例19<工程1>で得られた化合物 (0.47 g) を追加し、80℃で6時間攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=95:5)、および [富士シリシア (株) 製NHシリカゲル] (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.15 g) を得た。

NMRスペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 8.36 (1H, s)、8.23~8.18 (2H, m)、7.98~7.92 (3H, m)、7.83~7.78 (1H, m)、7.61 (1H, dd, J=2, 9 Hz)、6.60~6.55 (2H, m)、4.23~4.08 (2H, m)、3.91~3.64 (4H, m)、3.31 (1H, d, J=17 Hz)、3.29~3.22 (1H, m)、2.80~2.55 (7H, m)、2.42~2.21 (3H, m)、2.02~1.12 (9H, m)、0.89 (9H, s)、0.05 (6H, s)

<工程3> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-

ヒドロキシピペリジンメチル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

工程 2 で得られた化合物 (0.15 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) (0.25 ml) を加え、室温で 1 日攪拌した。反応溶液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [富士シリシア (株) 製 NH シリカゲル] (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (58 mg) を得た。

【0108】

(実施例 20) 4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 3 の合成法に従って、2 - ナフタレンスルホニルクロリドを使用し、表題化合物を得た。

【0109】

(実施例 21) 6 - アセトキシメチル - 4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 20 で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化合物を得た。

【0110】

(実施例 22) (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

<工程 1> 1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの合成

オキザリルクロリド (2.45 ml) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下 -78℃ に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (4.44 ml) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を 1 時間で滴下した。次いで、文

献 (EP0359389) 記載の方法により用意された 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (4.14 g) の無水塩化メチレン (50 ml) および無水ジメチルスルホキシド (50 ml) の溶液を 1 時間で滴下した。-65~-60℃で 1 時間攪拌後、-78℃まで冷却し、トリエチルアミン (11.4 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を、水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製する事なしに次の反応に用いた。

EIMS: 190 (M^+)

NMR スペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

[0111]

<工程 2> (R)-4-[N-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程 1 で得られた化合物の無水塩化メチレン (90 ml) 溶液に、文献 (WO 95/11228) の方法により合成した (R)- β -(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)アラニンエチルエステル (4.00 g)、次いで酢酸 (2.11 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (9.12 g) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物 (5.73 g) を得た。

NMR スペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 8.18 (2H, d, $J=8$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8$ Hz), 4.95~4.86 (1H, br s), 4.25~4.15 (2H, m), 4.06~3.96 (2H, m), 3.50~3.38 (1H, m), 3.35~3.18 (2H, m), 3.11~2

98 (2H, m)、2.60 (1H, dd, J=7, 12 Hz)、2.43~
2.34 (1H, m)、2.04 (6H, s)、2.03~1.66 (3H, m)
)、1.44 (9H, s)、1.30 (3H, t, J=7 Hz)、1.30~1
1.16 (2H, m)

【0112】

<工程3> (R)-4-[N-ブromoアセチル-N-[2-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程2で得られた化合物(5.41g)の無水塩化メチレン(100ml)溶液を氷冷し、トリエチルアミン(3.00ml)、次いで、ブromoアセチルクロリド(1.77ml)の無水塩化メチレン(20ml)溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=97:3)で精製し、表題化合物(2.94g)を得た。

NMRスペクトル(*CDCl₃) δ ppm: 8.22 (2H, d, J=8 Hz)、6.72 (2H, d, J=8 Hz)、5.20~5.00 (1H, m)、4.26~4.16 (2H, m)、4.15~3.95 (3H, m)、3.89~3.73 (3H, m)、3.55~3.23 (3H, m)、3.18~2.94 (2H, m)、2.20~1.92 (3H, m)、2.04 (6H, s)、1.44 (9H, s)、1.33~1.20 (5H, m)

【0113】

<工程4> (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程3で得られた化合物(2.90g)の無水メタノール(30ml)溶液を氷冷し、10%塩化水素メタノール(30ml)を滴下した。室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を無水ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(6.0ml)を滴下した。反応液を室温にて

、1日攪拌し、氷冷下トリエチルアミン (3.0 ml) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液、次いで、6-クロロナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (1.13 g) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて、1日攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水、および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90:10) で精製し、表題化合物 (0.92 g) を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAKTMAD (ダイセル化学工業 (株) 製、ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン = 6:4:0.04) で測定し、98.3% e. e. であることを確認した。

HRMS: $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$ (M^+): 計算値 570.1703 実測値 570.1664

【0114】

(実施例 23) (S)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

(S)- β -(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)アラニンエチルエステルを用い、実施例 22 の合成法に従って、表題化合物を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAKTMAD (ダイセル化学工業 (株) 製、ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン = 6:4:0.04) で測定し、97.7% e. e. であることを確認した。

【0115】

実施例 24~実施例 46 は、それぞれ実施例 1~実施例 23 のメタンスルホン酸塩 (モノ塩) に該当し、同様に合成し確認した。

代表的な実施例化合物の NMR データを図 3~5 に示す。

なお、本発明の実施例化合物 1~23 までの構造を図 1 および図 2 に示した。実施例化合物 24~46 までの構造 (塩) は割愛する。

【0116】

【発明の効果】

本発明化合物は、FXa を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、抗血液凝固薬または血栓もしくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。上記疾病として、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内、凝固症候群（DIC）、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病等が挙げられる。

更に、本発明化合物はインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても有用である。

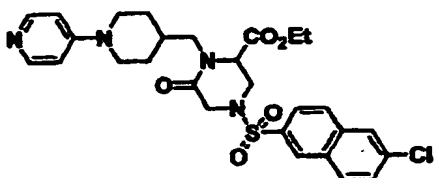
【図面の簡単な説明】

- 【図1】 本発明実施例化合物1～12の構造式を表わしたものである。
- 【図2】 本発明実施例化合物13～23の構造式を表わしたものである。
- 【図3】 本発明実施例化合物のNMRのデータを示す。
- 【図4】 本発明実施例化合物のNMRのデータを示す。
- 【図5】 本発明実施例化合物のNMRのデータを示す。

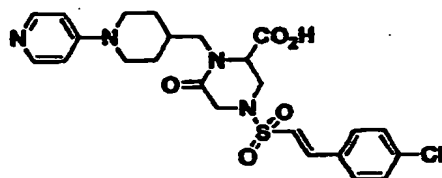
【書類名】 図面

【図 1】

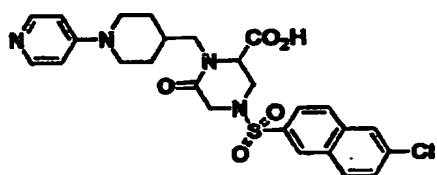
実施例 1



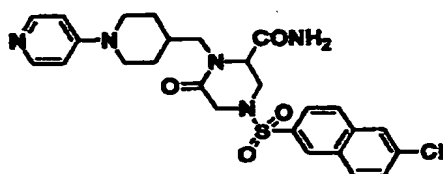
実施例 7



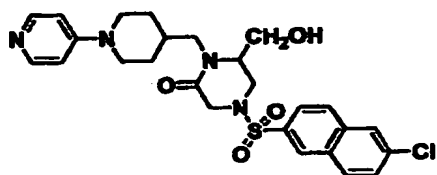
実施例 2



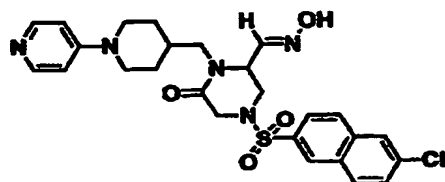
実施例 8



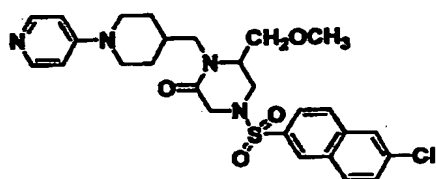
実施例 3



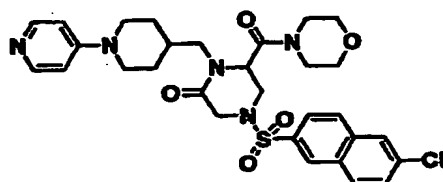
実施例 9



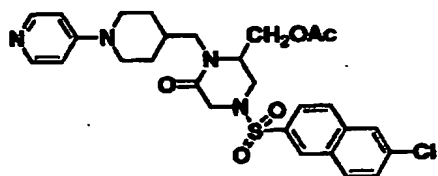
実施例 4



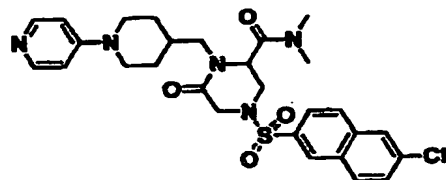
実施例 10



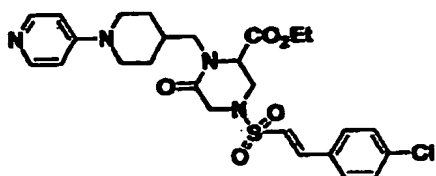
実施例 5



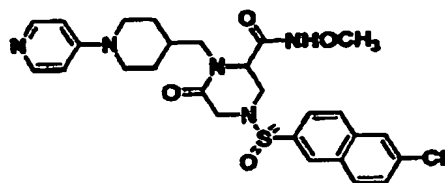
実施例 11



実施例 6

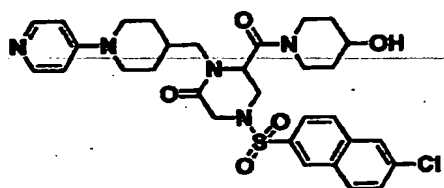


実施例 12

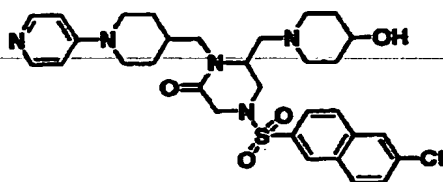


【图 2】

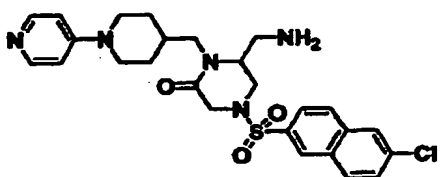
实施例 13



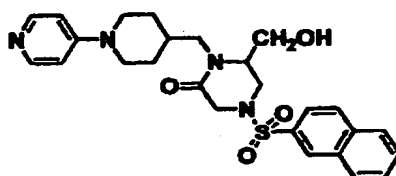
实施例 19



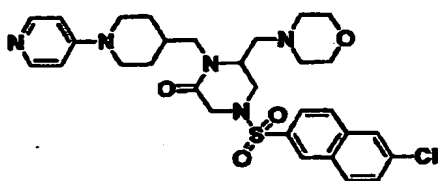
实施例 14



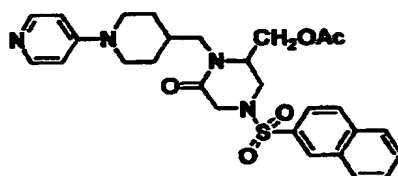
实施例 20



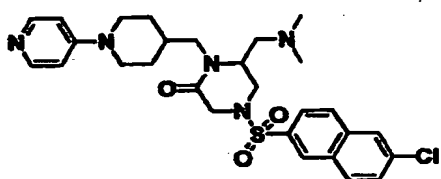
实施例 15



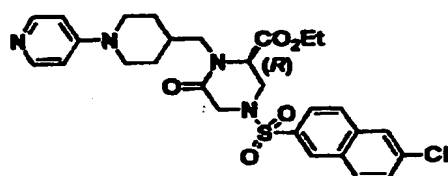
实施例 21



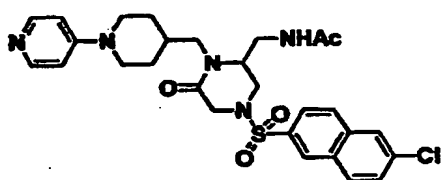
实施例 16



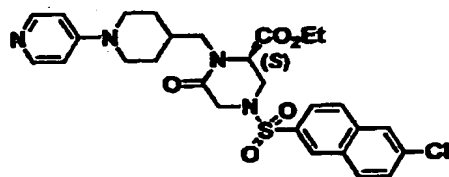
实施例 22



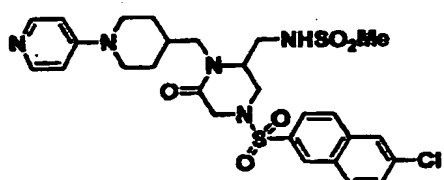
实施例 17



实施例 23



实施例 18



【図 3】

実施例 番号	NMR (ppm)
	(* : 300MHz、無印 : 270MHz)
1	CDC13: 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)
2	CD30D*: 8.47 (1H, s), 8.16-7.99 (5H, m), 7.90-7.83 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 4.18-3.91 (5H, m), 3.81 (1H, dd, J=8, 14Hz), 3.58 (1H, d, J=16Hz), 3.30-3.20 (1H, m), 3.12-2.93 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.08-1.92 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.62-1.52 (1H, m), 1.31-1.04 (2H, m)
3	CDC13: 8.36 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=7Hz), 8.00-7.90 (3H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.58 (2H, d, J=7Hz), 4.28-4.12 (2H, m), 3.95-3.72 (5H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 2.84-2.63 (4H, m), 2.05-1.46 (3H, m), 1.34-1.13 (2H, m)
4	CDC13*: 8.36 (1H, s), 8.26-8.19 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.62-6.55 (2H, m), 4.17 (1H, d, J=17Hz), 4.05 (1H, d, J=12Hz), 3.94-3.70 (3H, m), 3.70-3.43 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.88-2.66 (4H, m), 2.08-1.90 (1H, m), 1.71-1.54 (2H, m), 1.38-1.07 (2H, m)
5	CDC13: 8.37 (1H, s), 8.23-8.19 (2H, m), 7.98-7.93 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.60-6.56 (2H, m), 4.40-4.33 (1H, m), 4.25-4.11 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=12Hz), 3.95-3.74 (3H, m), 3.61-3.50 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.88-2.67 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.03-1.86 (1H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.38-1.16 (2H, m)

【图4】

实施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
6	CDCl ₃ *: 8.27-8.19 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=15Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 6.67-6.60 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=15Hz), 4.28-4.07 (5H, m), 4.00-3.82 (3H, m), 3.73 (1H, d, J=17Hz), 3.32 (1H, dd, J=4, 13Hz), 2.89-2.75 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J=8, 14Hz), 2.00-1.63 (3H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7Hz)
7	CD ₃ OD*: 8.08-8.02 (2H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.52-7.37 (4H, m), 7.17-7.00 (3H, m), 4.29-4.10 (2H, m), 4.09-3.75 (4H, m), 3.62-3.02 (4H, m), 2.90-2.73 (1H, m), 2.21-2.05 (1H, m), 1.95-1.73 (2H, m), 1.43-1.12 (2H, m)
14	CDCl ₃ *: 8.36 (1H, d, J=1Hz), 8.22-8.19 (2H, m), 7.97-7.94 (3H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.59-6.57 (2H, m), 4.25-4.16 (2H, m), 3.89-3.76 (3H, m), 3.36 (1H, d, J=17Hz), 3.30-3.22 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=10, 13Hz), 2.96 (1H, dd, J=4, 13Hz), 2.79-2.68 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J=8, 14Hz), 2.05-1.87 (1H, m), 1.73-1.57 (2H, m), 1.35-1.14 (2H, m)
15	CDCl ₃ *: 8.36 (1H, d, J=2Hz), 8.21 (2H, dd, J=2, 5Hz), 7.97-7.93 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 6.58 (2H, dd, J=2, 5Hz), 4.26 (1H, d, J=10Hz), 4.21 (1H, d, J=15Hz), 3.94-3.64 (7H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 2.91-2.52 (9H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 2.12-1.87 (1H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.37-1.14 (2H, m)

【図 5】

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
16	CDC13*: 8.36 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=6Hz), 7.96-7.93 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.63-7.59 (1H, m), 6.58 (2H, d, J=6Hz), 4.23-4.18 (2H, m), 3.89-3.76 (3H, m), 3.29 (1H, d, J=17Hz), 3.30-3.21 (1H, m), 2.87-2.55 (5H, m), 2.38-2.24 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.04-1.87 (1H, m), 1.72-1.57 (2H, m), 1.34-1.16 (2H, m)
19	CDC13*: 8.36 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.86-7.78 (1H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 6.62-6.56 (2H, m), 4.25-4.08 (2H, m), 3.93-3.62 (4H, m), 3.36-3.22 (2H, m), 2.90-2.54 (7H, m), 2.44-2.20 (3H, m), 2.10-1.10 (9H, m)
22	CDC13: 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)
23	CDC13: 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)

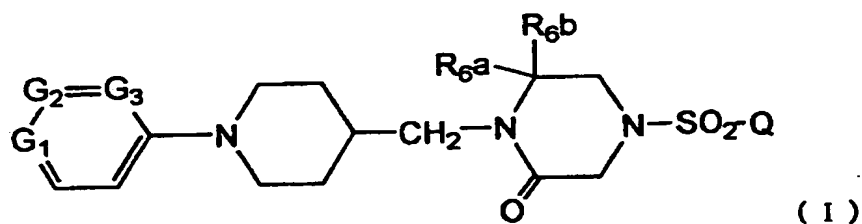
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子（以下F X aと記す）阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物又はその塩を提供しようとする。

【解決手段】 下記式（I）で示される化合物又はその塩およびこれを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【化1】



【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000181147
【住所又は居所】 東京都新宿区四谷1丁目7番地
【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100080159
【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナ
カイビル3階 いおん特許事務所
【氏名又は名称】 渡辺 望稔

【選任した代理人】

【識別番号】 100090217
【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナ
カイビル3階 いおん特許事務所
【氏名又は名称】 三和 晴子

特平10-311491

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000181147]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都新宿区四谷1丁目7番地

氏 名 持田製薬株式会社